

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
28 novembre 2002 (28.11.2002)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 02/094285 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷ :
A61K 31/64, 9/50

(74) Mandataires : FLEURANCE, Raphaël etc.; Cabinet Plasseraud, 84 rue d'Amsterdam, F-75440 Paris Cedex 09 (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR02/01745

(81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) Date de dépôt international : 23 mai 2002 (23.05.2002)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
01/06854 23 mai 2001 (23.05.2001) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :
FLAMEL TECHNOLOGIES [FR/FR]; 33 Avenue du Docteur Georges Lévy, F-69200 VENISSIEUX (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : CASTAN, Catherine [FR/FR]; 55 Chemin du May Gontey, F-69530 ORLIENAS (FR). SOULA, Gérard [FR/FR]; 33 rue Nungesser, F-69330 Meyzieu (FR). MEYRUEIX, Rémi [FR/FR]; 42 rue Hector Berlioz, F-69009 Lyon (FR).

(84) États désignés (regional) : brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

- avec rapport de recherche internationale
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: SINGLE-DAILY-DOSE ANTIDIABETIC ORAL PHARMACEUTICAL FORM COMPRISING A BIGUANIDE AND AT LEAST ANOTHER ACTIVE PRINCIPLE

(54) Titre : FORME PHARMACEUTIQUE ORALE ANTIDIABÉTIQUE "UNE PRISE PAR JOUR" COMPRENANT UNE BIGUANIDE ET AU MOINS UN AUTRE PRINCIPE ACTIF

(57) Abstract: The invention concerns oral galenic forms (tablets, capsules, powders and the like) wherein are associated a biguanide, preferably metformin and at least another anti-hyperglycemic active principle B. The invention aims at providing an antidiabetic (type II diabetes) oral pharmaceutical form containing: an active principle A consisting of metformin and at least another active principle B, capable of being easily swallowed, in a single daily dose. This is achieved by the inventive oral pharmaceutical form associating metformin and at least another antidiabetic active principle B (glibenclamide, pioglitazone hydrochloride, rosiglitazone maleate, nateglinide, glipizide, glimepiride). The invention is characterised in that it comprises capsules consisting each of a core based on metformin and by a coating film applied on the core and enabling prolonged release in vivo of metformin; and optionally capsules based on coated B and enabling prolonged release of B; the capsules based on metformin and the optional capsules based on B are designed such that the delivery rate of said galenic form is a single daily dose.

A1

WO 02/094285

(57) Abrégé : L'invention concerne des formes galéniques orales (comprimés, gélules, poudres...) dans lesquelles sont associés une biguanide, de préférence la metformine et au moins un autre principe actif B antihyperglycémiant. Le but de l'invention est de fournir une forme pharmaceutique orale antidiabétique (diabète type II): contenant un principe actif A formé par de la metformine et au moins un autre principe actif B, et susceptible d'être avalée aisément, à raison d'une fois par jour. Ce but est atteint par l'invention qui concerne une forme pharmaceutique orale associant la metformine et au moins un autre principe actif B antidiabétique (glibenclamide, hydrochlorure de pioglitazone, maléate de rosiglitazone, nateglinide, glipizide, glimepiride), caractérisée en ce qu'elle comporte des capsules constituées chacune par un cœur à base de metformine et par une pellicule d'enrobage appliquée sur le cœur et permettant la libération prolongée in vivo de la metformine; et éventuellement des capsules à base de B enrobé et permettant la libération prolongée de B; et en ce que les capsules à base de metformine et les éventuelles capsules à base de B, sont conçues de telle sorte que le régime d'administration de la forme galénique considérée soit d'une prise par jour.



En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

FORME PHARMACEUTIQUE ORALE ANTIDIABETIQUE "UNE PRISE PAR JOUR" COMPRENANT UNE BIGUANIDE ET AU MOINS UN AUTRE PRINCIPE ACTIF

5 L'invention concerne des formes galéniques orales (comprimés, gélules, poudres...) dans lesquelles sont associés plusieurs principes actifs antidiabétiques et dont le régime journalier d'administration est le plus réduit possible, de préférence égal à une prise par jour.

10 Les principes actifs concernés sont des antidiabétiques, et plus précisément une biguanide, de préférence la metformine.

L'invention vise une forme galénique orale d'antidiabétique (diabète type II) comprenant un principe actif A choisi parmi les biguanides, la metformine étant particulièrement préférée, A étant associé à au moins un autre principe actif B antihyperglycémiant.

15 Les pathologies auxquelles on s'intéresse plus particulièrement dans le cadre de l'invention, sont les diabètes de type II non insulinodépendants. Dans ces diabètes de type II, on observe chez les patients des hyperglycémies qui trouvent leur origine dans une déficience de sécrétion d'insuline par les cellules β du pancréas, en conjugaison avec une 20 résistance à l'insuline et une tolérance au glucose réduite.

Le diabète, et en particulier le diabète de type II, est une maladie chronique qui entraîne des complications graves, notamment sur le plan microvasculaire, neurologique et macrovasculaire.

25 Parmi les complications microvasculaires, on peut citer les dysfonctionnements des vaisseaux capillaires sanguins au niveau de la rétine, des reins et des nerfs. Les rétinopathies et les néphropathies sont des séquelles bien connues du diabète non insulinodépendant.

Les complications neurologiques ont pour cadre le système nerveux périphérique (paralysie, douleur, déficit sensoriel, atrophie musculaire...) et le 30 système nerveux autonome (diarrhées diabétiques, pertes des réflexes cardiovasculaires, troubles de la vessie et de l'estomac, impuissance...).

Les complications macrovasculaires sont notamment l'athérosclérose coronaire cérébrale et périphérique et les maladies cardiaques coronariennes. Le diabète, et en particulier le diabète de type II est une pathologie 35 chronique très sévère qui peut être létale.

Le traitement de cette maladie repose sur trois bases :

- a) administration quotidienne de médicaments antidiabétiques,
- b) régime alimentaire contrôlé,
- c) exercice physique.

5 Le traitement thérapeutique le plus commode et le moins pénible pour les patients, est sans conteste un traitement par voie orale.

Les antidiabétiques oraux (antihyperglycémiants) sont choisis, à titre non limitatif, dans les familles suivantes :

- LES SULFONYLURÉES :
10 le glibenclamide, le nateglinide, le glimepiride, le glipizide, le gliclazide, le tolbutamide, le tolazamide, la gliquidone et le chlorpropamide étant plus spécifiquement retenus ;
- LES THIAZOLIDINEDIONES :
15 le maléate de rosiglitazone, la troglitazone (US-A-4 572 912), le zorglitazone, l'englitazone, la darglitazone, le produit MITSUBISHI MCC-555 (US-A-5 594 016), le produit GLAXO-WELCOME GL-262570 et l'hydrochlorure de pioglitazone étant plus spécifiquement retenus ;
- LES BIGUANIDES :
20 la metformine étant plus spécialement retenue ;
- LES INHIBITEURS D' α -GLUCOSIDASE :
l'acarbose (US-A-4 904 769) ou le miglitol (US-A-4 639 436) ;
- LES METIGLINIDES :
le repaglinide ;
- LES INSULINES :
25
- ET LEURS ASSOCIATIONS.

Les sulfonylurées et les biguanides sont les antidiabétiques oraux majeurs.

Les sulfonylurées agissent en stimulant la sécrétion de l'insuline. Leurs cibles sont les cellules β du pancréas productrices d'insuline.

30 Les biguanides telles que la metformine inhibent la glycogénèse et augmentent l'utilisation périphérique du glucose. Les biguanides ne peuvent être actives qu'en présence d'insuline endogène.

Depuis l'introduction de ces différents médicaments anti-diabétiques, les médecins prescrivent notamment des traitements oraux du diabète qui combinent ces différents produits. Cela constraint les patients à prendre ces combinaisons de médicaments plusieurs fois par jour. Inévitablement, on observe alors une faible observance (respect de la

posologie) de la part des patients, qui sont souvent des personnes âgées. Dans ces conditions, les traitements oraux n'ont pas les effets escomptés et les patients subissent les complications graves, rappelées ci-dessus et propres aux diabètes (notamment de type II).

5 Ainsi, pour ces maladies chroniques graves telles que le diabète de type II, il est clair que l'observance est un paramètre fondamental pour l'efficacité du traitement (prévention des graves désordres engendrés par l'hyperglycémie et survie du patient).

10 En améliorant l'observance, on limiterait les erreurs de posologie et leur cortège d'effets délétères. De surcroît, le confort des patients n'en serait que meilleur.

15 On mesure ainsi l'importance essentielle qu'aurait pour les malades, une solution thérapeutique et galénique simplifiée, limitée à une prise orale par jour, d'une combinaison de plusieurs médicaments antidiabétiques complémentaires, validés par l'usage et les études cliniques.

Cependant pour parvenir à cette solution idéale, il convient de résoudre bon nombre de problèmes techniques, dont certains sont indiqués ci-après.

20 Le premier problème auquel se trouvent confrontés les chercheurs est celui des différences entre les régimes quotidiens d'administration des antidiabétiques oraux. Cela constitue un frein aux associations de différents principes actifs dans une même forme galénique orale.

25 En effet, s'agissant d'une biguanide comme la metformine, on a affaire à un principe actif antidiabétique, dont la forme à libération immédiate a un régime d'administration de deux prises quotidiennes, alors que d'autres classes d'antidiabétiques tels que les sulfonylurées (glibenclamide) sont administrées oralement à raison d'une fois par jour.

30 On comprend alors que, dans cet exemple, on ne peut associer la metformine et le glibenclamide dans une même forme galénique orale, qu'à la condition d'augmenter la durée d'action *in vivo* (biodisponibilité) de la metformine, de façon à ramener le régime d'administration de la metformine à une prise par jour, sans modifier le comportement du principe actif associé, en l'occurrence le glibenclamide.

35 Un autre préalable à la solution thérapeutique et galénique susvisée, passe par la mise en œuvre de l'association de deux principes actifs compatibles, de manière à garantir la stabilité au stockage de la forme

pharmaceutique considérée. Les deux principes actifs ne doivent pas être sujets à des interactions conduisant à des dégradations.

Un autre point galénique critique est de minimiser les phénomènes de libération de doses massives de principes actifs, de manière locale et 5 prolongée, dans le tractus gastro-intestinal ("dose dumping"). Ces phénomènes sont responsables de troubles gastro-intestinaux graves, telles que des ulcérations gastriques.

Le goût désagréable de certains principes actifs est de nature à perturber l'observance chez certains patients. Il est donc important d'offrir 10 des solutions galéniques permettant un masquage du goût des principes actifs.

Il convient également que la forme pharmaceutique orale (comprimé, gélule, poudre ou sachet) que l'on cherche à élaborer, soit facile à avaler, y compris pour les personnes âgées.

15 Il existe, dans ce contexte, un certain nombre de propositions techniques antérieures, qui ont cherché, en vain, à résoudre la problématique susdéscriée.

Ainsi, la demande de brevet européen EP-A-0 974 356 qui décrit des comprimés comprenant une combinaison de metformine et de 20 glibenclamide, dans lesquelles la taille des particules de glibenclamide est telle qu'au plus 10% des particules ont une taille inférieure à 2 μm et qu'au plus 10% de ces particules ont une taille supérieure à 60 μm .

Le comprimé de metformine/glibenclamide est obtenu par compression de :

25 - granulés à base de polyvinylpyrrolidone (66,6 g), de metformine (1500 g), de glibenclamide (16,5 g avec 10 à 90 % des particules de taille comprise entre 2 et 60 μm), de croscarmellose de sodium (42 g) et de cellulose microcristalline (284,4 g) ;
- cellulose microcristalline (97,5 g) ;
- stéarate de magnésium (12 g).

30 Les comprimés sont ensuite enrobés avec de l'hydroxypropyl-méthylcellulose. L'inconvénient majeur de ces comprimés tient à leur régime quotidien d'administration, qui est de deux prises par jour, à cause de la metformine, et ce malgré le fait que le glibenclamide seul peut être ingéré à raison d'une fois par jour.

35 Ce comprimé est donc perfectible au regard de l'amélioration de l'observance.

De plus, il est à craindre que les principes actifs nus, non protégés (metformine/glibenclamide) contenus dans ce comprimé selon l'EP-A-0 974 356, interagissent et se dégradent prématulement au stockage, avant d'être ingérés.

5

On connaît également par la demande WO-99/47128, un système biphasique pour la libération contrôlée de metformine. Cette forme galénique ne comprend qu'un seul principe actif : la metformine. Le système galénique considéré est constitué par un comprimé comprenant une phase externe matricielle faite d'hydroxypropylméthylcellulose et de cellulose microcristalline. Sont inclus dans cette phase externe, des granulés qui forment la phase interne et qui sont constitués par de la metformine et de l'éthycellulose ou de la carboxyméthylcellulose.

15 Ce système galénique est conçu pour avoir un temps de séjour prolongé dans l'estomac, sans se désagréger.

Il existe ainsi un risque non négligeable de libération massive de la metformine sur une zone limitée de la paroi stomachale ("dose dumping"). Or ce phénomène est générateur de troubles gastriques tout à fait indésirables pour le patient. Cet inconvénient est d'autant moins tolérable, dans un traitement permanent pour une maladie chronique.

Ce système biphasique matriciel serait impropre à accueillir un autre principe actif antidiabétique, associé à la metformine. En effet, cela serait une gageure de réussir à maîtriser la cinétique de libération du principe actif supplémentaire, pour l'harmoniser avec la cinétique de libération de la metformine. Dans ces conditions, il semble a priori très délicat, d'obtenir un régime d'administration d'une prise quotidienne, pour les deux principes actifs.

En résumé, l'enseignement de ce document ne s'inscrit pas dans le contexte d'association d'une biguanide (metformine) A et d'au moins un autre antihyperglycémique B, dans une même forme galénique orale, à une seule prise par jour. En outre, il ne résout pas la plupart des éléments de la problématique décrite supra.

Il en va de même pour les demandes PCT WO-A-98/55107 & WO-A-99/47125, qui concernent aussi des systèmes galéniques monolithiques, de la taille d'un comprimé (≈ 10 mm), ne contenant que la metformine à titre de principe actif antidiabétique.

40 Dans cet état de la technique, l'un des objectifs essentiels de la présente invention est de résoudre la problématique mentionnée ci-dessus, qui

est de fournir une forme pharmaceutique orale antidiabétique (diabète type II) :

- contenant un principe actif A formé par de la metformine et au moins un autre principe actif B,
- 5 - et susceptible d'être avalée aisément, à raison d'une fois par jour.

Un autre objectif essentiel de l'invention est de fournir une forme pharmaceutique orale à base de metformine A associée à un autre principe actif B antidiabétique (promoteur de l'action de A), permettant une 10 simplification et une amélioration de l'observance, sans que ces gains ne se fassent au détriment de l'efficacité thérapeutique.

Un autre objectif essentiel de l'invention est de fournir une forme pharmaceutique orale, "une prise par jour", à base de metformine A associée 15 à au moins un autre principe actif B antidiabétique promoteur de l'action de A, sans négliger les effets gastriques indésirables ("dose dumping") et économiques, dans cette recherche d'une solution galénique à la problématique susmentionnée.

20 Un autre objectif essentiel de l'invention est de fournir une forme pharmaceutique orale, "une prise par jour", à base de metformine A associée à un autre principe actif B antihyperglycémique, en ayant recours à des auxiliaires pharmaceutiques (excipients) inoffensifs et approuvés comme tels, par les autorités réglementaires.

25 Un autre objectif essentiel de l'invention est de fournir une forme pharmaceutique orale, "une prise par jour", à base de metformine A associée à un autre principe actif B antihyperglycémique, qui soit facile à avaler.

30 Un autre objectif essentiel de l'invention est de fournir un moyen de polythérapie (bithérapie) de diabète (en particulier de type II) comprenant la metformine A et au moins un autre principe actif B et se présentant sous forme d'une entité galénique administrée une fois par jour, dans laquelle sont évitées les interactions délétères entre la metformine A et 35 le principe actif B, lors du stockage.

Un autre objectif essentiel de l'invention est de fournir une forme galénique orale à base de metformine A et d'au moins un autre principe actif B, dans laquelle le goût de A et éventuellement de B est masqué.

Ces objectifs, parmi d'autres, sont atteints par l'invention qui concerne une forme pharmaceutique orale comprenant notamment une association :

5 ➤ d'un principe actif A constitué par un biguanide, de préférence la metformine,

10 ➤ et d'au moins un autre principe actif B différent de A et choisi parmi les antidiabétiques, de préférence les antihyperglycémiques, dont le régime d'administration est d'une ou plusieurs prises par jour,

15 caractérisée :

15 ❖ en ce qu'elle comporte :

20 • une pluralité de capsules constituées chacune par un cœur à base de metformine A et par une pellicule d'enrobage appliquée sur le cœur et permettant la libération prolongée in vivo de la metformine A ;

25 • et éventuellement dans le cas où le régime d'administration du principe actif B est égal à plusieurs prises par jour, une pluralité de capsules constituées chacune par un cœur à base de principe actif B et par une pellicule d'enrobage appliquée sur le cœur et permettant la libération prolongée in vivo du principe actif B ;

30 ❖ et en ce que les capsules à base de A et les éventuelles capsules à base de B, sont conçues de telle sorte que le régime d'administration de la forme galénique considérée soit d'une prise par jour.

35 Conformément à l'invention, on est avantageusement parvenu à mettre au point une forme galénique orale antidiabétique à base de metformine A et d'au moins un autre principe actif antidiabétique B, dans laquelle le régime quotidien d'administration de la metformine, et éventuellement le régime quotidien d'administration du principe actif B, a (ont) été ajustée(s) à une seule prise par jour, grâce à la mise en oeuvre de capsules à base de A, voire de capsules à base de B, enrobées et individualisées. Cet enrobage a une structure et une composition qui permettent le réglage de la libération prolongée in vivo des principes actifs A,

voire B, et donc indirectement l'allongement de la durée d'action de A, voire de B.

Ainsi, si le régime d'administration de A est de deux prises par jour, tandis que celui de B est d'une prise par jour, on met la metformine A sous forme de capsules enrobées et on l'associe au principe actif B. Ce dernier est exempt de transformation de nature à modifier sa vitesse de libération *in vivo* et sa biodisponibilité. Il est alors possible de préparer des comprimés, des gélules ou des sachets de poudre comprenant les doses quotidiennes requises en A et B, et dont l'ingestion une seule fois par jour est aisée, ce qui optimise l'observance.

Au surplus, le fait que la metformine A, voire le principe actif B, soit encapsulée, permet d'éviter toute éventuelle interaction nuisible entre A et B, lors du stockage.

Par ailleurs, les formes galéniques selon l'invention ne sont pas des formes galéniques monolithiques de grandes tailles susceptibles de se trouver bloquées dans les méandres du tractus gastro-intestinal, en risquant ainsi d'être à l'origine d'une libération massive et très localisée des principes actifs A et B ("dose dumping"). Dans ce cas de figure, les principes actifs A et B ne sont non seulement pas absorbés selon les profils recherchés, mais de surcroît sont susceptibles de provoquer des lésions locales graves.

Un autre avantage de la forme galénique antidiabétique A, B selon l'invention est de permettre grâce à l'enrobage régissant la libération prolongée, le masquage du goût de la metformine A, voire du ou des principes actifs B.

Enfin et surtout, des régimes journaliers d'administration d'une prise par jour, sont parfaitement conformes aux attentes en matière d'observance et donc de respect des posologies, ce qui est important dans cette maladie chronique qu'est le diabète, et en particulier le diabète de type II.

30

Selon un premier mode de réalisation de l'invention, les capsules à base de A et les éventuelles capsules à base de B, sont des microcapsules. Ces microcapsules sont caractérisées par une granulométrie comprise entre 50 et 1000 μm , de préférence entre 100 et 750 μm , et, plus préférentiellement encore, entre 200 et 500 μm .

Selon un deuxième mode de réalisation de l'invention, les capsules à base de A et les éventuelles capsules à base de B, sont des macrocapsules,

que l'on dénomme également "pellets". Ces macrocapsules sont caractérisées par une granulométrie supérieure à 1 mm, de préférence comprise entre 1 mm et 10 mm, et, plus préférentiellement encore, entre 1 mm et 5 mm.

5 L'enrobage des capsules est élément important de la forme pharmaceutique selon la présente invention, puisqu'il régit la cinétique de libération prolongée, *in vivo*, des principes actifs A, voire B, contenus dans le cœur des capsules. In fine, l'enrobage détermine la durée d'action des principes actifs A, voire B, et donc le régime d'administration quotidien d'une 10 prise/jour.

La composition de cet enrobage est donc cruciale.

De préférence, cette composition de la pellicule d'enrobage des capsules à base de metformine A et des éventuelles capsules à base de B, est la suivante :

15 1) - au moins un polymère filmogène (P1) insoluble dans les liquides du tractus, présent à raison de 50 à 90, de préférence 50 à 80 % en poids sur sec par rapport à la masse totale de la composition d'enrobage et constitué par au moins un dérivé non hydrosoluble de la cellulose, à savoir l'éthylcellulose et/ou l'acétate de cellulose ;

20 2) - au moins un polymère azoté (P2) présent à raison de 2 à 25, de préférence 5 à 15 % en poids sur sec par rapport à la masse totale de la composition d'enrobage et constitué par au moins un polyacrylamide et/ou un poly-N-vinylamide et/ou un poly-N-vinyl-lactame, à savoir le polyacrylamide et/ou la polyvinylpyrrolidone ;

25 3) - au moins un plastifiant présent à raison de 2 à 20, de préférence de 4 à 15 % en poids sur sec par rapport à la masse totale de la composition d'enrobage et constitué par au moins l'un des composés suivants : les esters du glycérol, les phtalates, les citrates, les sébaçates, les esters de l'alcool cétylique, l'huile de ricin, l'acide salicylique et la cutine ;

30 4) - et éventuellement au moins un agent tensioactif et/ou lubrifiant, présent à raison de 2 à 20, de préférence de 4 à 15 % en poids sur sec par rapport à la masse totale de la composition d'enrobage et choisi parmi les tensioactifs anioniques, à savoir les sels alcalins ou alcalinoterreux des acides gras, l'acide stéarique et/ou oléique étant préférés, et/ou parmi les tensioactifs non ioniques, à savoir les esters de sorbitan polyoxyéthylénés et/ou les dérivés de l'huile de ricin polyoxyéthylénés, et/ou parmi les agents lubrifiants comme les

stéarates de calcium, de magnésium, d'aluminium ou de zinc, ou comme le stéaryl fumarate de sodium et/ou le bétéonate de glycérine; ledit agent pouvant comprendre un seul ou un mélange des susdits produits.

5 Un tel enrobage permet de régler de manière indépendante, la cinétique de libération *in vivo* de A et éventuellement de B. Cela est possible dans la nouvelle forme galénique selon l'invention, car les capsules discrètes et individualisées de A enrobé, sont simplement juxtaposées physiquement avec B sous forme ou non de capsules. Ces capsules de A enrobé et le (ou les) 10 principe(s) actif(s) B encapsulé(s), ont en effet des cinétiques de libération et d'absorption *in vivo*, qui leur sont propres et qui sont différentes l'une de l'autre.

15 Ce système *multi(micro ou macro)capsulaire* a pour autre avantage d'offrir un masquage du goût de A, voire de B au besoin, ainsi que toute la sécurité souhaitable au regard du phénomène de "dose dumping".

Le médicament selon l'invention est particulièrement adapté aux principes actifs anti-hyperglycémants qui ont pour caractéristique d'avoir une fenêtre d'absorption située dans les parties hautes du tractus gastro-intestinal (estomac et début intestin grêle), qui sont très solubles dans l'eau 20 et dont la posologie est de l'ordre de 1g à 2g par jour, ce qui impose l'ingestion d'une grande masse de produit par prise.

25 Ce médicament sous une forme galénique "*multi(micro ou macro)capsulaire*" composée d'une pluralité de capsules, favorise, pour des raisons statistiques, une bonne absorption dans la fenêtre d'absorption et supprime le risque d'accumulation localisée de principe actif. Il en résulte une absorption optimale d'anti-hyperglycémants dans la fenêtre d'absorption, en quantité et sur une durée telles que la couverture thérapeutique peut être garantie sur au moins 12h, avec toute l'efficacité thérapeutique souhaitable (contrôle de la glycémie). En effet, le grand nombre de particules (e.g. de 30 l'ordre de 10 000 pour les microcapsules et de 100 pour les macroparticules) permet une distribution reproductible, diminuant ainsi les risques d'hyper et d'hypoglycémie.

35 A titre de variante d'enrobage pour les capsules, il est envisageable que la pellicule d'enrobage des capsules comporte un ou plusieurs produits sélectionnés dans le groupe comprenant:

- les macromolécules filmogènes, de préférence choisies dans le groupe comprenant : éthers de cellulose, éthers / esters de cellulose, esters de cellulose, diesters de cellulose, triesters de cellulose, acylate de cellulose, diacylate de cellulose, triacylate de cellulose, diacétate et triacétate de cellulose, acétate propionate de cellulose, acétate butyrate de cellulose, poly-méthacrylates, cires, copolymères d'acétate de vinyle ;
5 l'éthylcellulose, l'Eudragit® RS, l'Eudragit® RL, l'acétate de cellulose étant particulièrement préférés ;
- 10 - les plastifiants, de préférence choisis parmi la liste non exhaustive suivante : acetyl tributyl citrate, acetyl triéthyl citrate, glycérides acétylés, huile de ricin, dibutylphthalate, diethylphthalate, diethylsebacate, dibutylsebacate, diméthylphthalate, glycérol, glycérol monostéarate, glycéryl triacétate, polyéthylène glycol, copolymères 15 polyoxyéthylène/polyoxypropylène, propylène glycol, tributyl citrate, triéthylcitrate, adipate, azelate, enzoate, citrate, esters d'acide citrique, triacétine, huiles végétales, glycérin sorbitol, diethyloxalate, diethylmalate, diethylfumarate, dibutylsuccinate, diethylmalonate, dioctylphthalate, glycérotributylate ;
- 20 - et éventuellement d'autres excipients sélectionnés parmi les charges solubles ou insolubles (talc, sels minéraux, sucres, polyvinylpyrrolidone, polyéthylène glycol...), les lubrifiants, les colorants ou les pigments.

De manière plus préférée encore, l'enrobage des capsules de A et 25 des éventuelles capsules B, a la composition suivante :

- 1- Ethylcellulose
- 2- Polyvinylpyrrolidone
- 3- Huile de ricin
- 4- Stéarate de magnésium.

Il est à noter que dans le cas où le ou les principe(s) actif(s) B ont 30 un régime d'administration d'une prise par jour, il n'est (ne sont) pas revêtu(s) d'un enrobage permettant une libération prolongée et contrôlée. Il s'agit d'un principe actif à libération immédiate. Pour des raisons tenant non pas à la cinétique de libération, mais à la formulation galénique, ce principe actif peut être néanmoins enveloppé dans un enrobage de protection, sans effet sur la cinétique de libération immédiate. Un tel enrobage neutre est par exemple constitué de :

5

10

15

- ❖ sucres tels que sucre, glucose, lactose, maltitol, mannitol, isomalt, sorbitol, xylitol, hydrolysats d'amidon,
- ❖ gélatine,
- ❖ alginate,
- ❖ gommes telles que la gomme d'acacia,
- ❖ les cires telle la cire de carnauba,
- ❖ l'alcool polyvinyle,
- ❖ les polyéthylèneglycols,
- ❖ les poloxamers,
- ❖ la polyvinylpyrrolidone,
- ❖ l'hydroxypropylméthylcellulose, la méthylcellulose, l'hydroxypropylcellulose, la carboxyméthylcellulose, la méthylcellulose, l'acétate/phtalate de cellulose, le phtalate d'hydroxypropylméthylcellulose, l'acétate-succinate d'hydroxypropylméthylcellulose,
- ❖ l'Eudragit E, etc...

Cela renvoie à des pratiques galéniques usuelles.

La forme galénique selon l'invention peut également être définie par 20 des caractéristiques de libération in vitro du ou des principe(s) actif(s) anti-hyperglycémiant(s). D'où il s'ensuit que dans un test de dissolution in vitro dénommé *dissolutest* de type II conformément à la pharmacopée, la dissolution du ou des principe(s) actif(s) anti-hyperglycémiant(s) s'étend sur au moins 8 heures, de préférence au moins 20 heures.

25 Pour détailler quelque peu la structure des capsules, on précise que le cœur desdites capsules peut être par exemple :

30

- ✓ un granulé comportant du principe actif anti-hyperglycémiant et des excipients de granulation
- ✓ et/ou une particule de principe actif anti-hyperglycémiant, de préférence un monocrystal.

Dans le cœur des capsules, le principe actif anti-hyperglycémiant peut être associé à un ou plusieurs excipients. C'est notamment le cas lorsque le cœur est constitué par un granulé. Les excipients et les techniques de granulation mis en œuvre, sont ceux qui sont traditionnels dans la granulation.

35

Les excipients de granulation mis en œuvre sont bien connus de l'homme de l'art et sont notamment ceux exemplifiés ci-dessus.

En pratique, le pelliculage déposé sur chaque granulé peut être constitué par une ou plusieurs macromolécules filmogènes du type de celles mentionnées ci-dessus.

5 L'homme de l'art connaît plusieurs technologies de pelliculage. A titre d'exemple, on peut citer celle faisant intervenir un système WURSTER® de la société GLATT ou un système PRECISIONCOATER® de la société AROMATIC.

10 S'agissant du principe actif A, on désigne par le terme "metformine", la metformine et ses sels, tels que l'hydrochlorure de metformine.

Concernant le (ou les) principe(s) actif(s) B, il(s) est (sont) choisi(s), à titre non limitatif, dans le groupe de familles d'agents antihyperglycémiants comprenant :

15 • LES SULFONYLURÉES ;
le glibenclamide, le nateglinide, le glimepiride, le glipizide, le gliclazide, le tolbutamide, le tolazamide, la gliquidone et le chlorpropamide étant plus spécifiquement retenus ;

20 • LES THIAZOLIDINEDIONES ;
le maléate de rosiglitazone, la troglitazone, le zorglitazone, l'englitazone, la darglitazone, le produit MITSUBISHI MCC-555, le produit GLAXO-WELCOME GL-262570 et l'hydrochlorure de pioglitazone étant plus spécifiquement retenus ;

25 • LES INHIBITEURS D' α -GLUCOSIDASE ;
l'acarbose ou le miglitol ;

• LES METIGLINIDES ;
le repaglinide ;

• LES INSULINES ;

• ET LEURS ASSOCIATIONS.

30 Le système galénique selon l'invention peut se présenter sous forme d'une unité galénique de masse et de volume adaptés pour permettre, à chaque administration orale journalière, l'absorption des doses respectives d_A et d_B quotidiennes requises en principes actifs A et B.

35 En pratique, la forme pharmaceutique orale multi-microcapsulaire selon l'invention est constituée par un comprimé, une gélule ou de la poudre

(conditionnée en sachet). Ces unités galéniques comprennent comme constituants essentiels, dissociés physiquement et sur le plan de la cinétique de libération, des capsules de metformine A et des particules de B sous forme ou non de capsules.

5 Plus précisément, les unités galéniques concernées peuvent être, notamment :

- des comprimés délitables dans la bouche,
- des comprimés effervescents,
- des comprimés délitables dans un liquide (eau),
- 10 - des poudres conditionnées en sachet de doses données,
- des suspensions de capsules dans un liquide (eau),
- ou des gélules contenant une poudre de capsules.

Pour illustrer l'invention sur le plan quantitatif, on peut citer à titre d'exemples; et de façon non limitative, des unités galéniques à base de 15 capsules de metformine A, dans lesquelles :

- quand B = glibenclamide :

les doses quotidiennes requises pour A et B, respectivement d_A et d_B sont telles que :

250 mg $\leq d_A \leq$ 2000 mg

20 1,25 mg $\leq d_B \leq$ 20 mg

par exemple

d_A = 1000 mg et d_B = 10 mg ou 5 mg

- quand B = hydrochlorure de pioglitazone :

les doses quotidiennes requises pour A et B, respectivement d_A et d_B sont telles que :

250 mg $\leq d_A \leq$ 2000 mg

10 mg $\leq d_B \leq$ 45 mg

30

par exemple

d_A = 1000 mg et d_B = 30 mg ou 15 mg

- quand B = maléate de rosiglitazone

les doses quotidiennes requises pour A et B, respectivement d_A et d_B sont telles que :

35 250 mg $\leq d_A \leq$ 2000 mg

1 mg $\leq d_B \leq$ 20 mg

par exemple

$$d_A = 1000 \text{ mg et } d_B = 8 \text{ mg ou } 4 \text{ mg}$$

- quand B = nateglinide

les doses quotidiennes requises pour A et B,
respectivement d_A et d_B sont telles que :

$$250 \text{ mg} \leq d_A \leq 2000 \text{ mg}$$

$$100 \text{ mg} \leq d_B \leq 500 \text{ mg}$$

10

par exemple

$$d_A = 1000 \text{ mg et } d_B = 360 \text{ mg ou } 180 \text{ mg}$$

- quand B = glipizide

les doses quotidiennes requises pour A et B,
respectivement d_A et d_B sont telles que :

$$250 \text{ mg} \leq d_A \leq 2000 \text{ mg}$$

$$2,5 \text{ mg} \leq d_B \leq 40 \text{ mg}$$

15

par exemple

20

$$d_A = 1000 \text{ mg et } d_B = 15 \text{ mg ou } 5 \text{ mg}$$

- quand B = glimepiride

les doses quotidiennes requises pour A et B,
respectivement d_A et d_B sont telles que :

25

$$250 \text{ mg} \leq d_A \leq 2000 \text{ mg}$$

$$1 \text{ mg} \leq d_B \leq 8 \text{ mg}$$

par exemple

$$d_A = 1000 \text{ mg et } d_B = 8 \text{ mg ou } 4 \text{ mg}$$

30

Selon encore un autre de ses objets, la présente invention concerne une méthode de traitement des diabètes de type II, dans lesquels on a recours à la forme pharmaceutique orale telle que définie ci-dessus (polythérapie, de préférence bithérapie :metformine A + principe actif B).

35

Les exemples qui suivent permettront de mieux comprendre l'invention et d'appréhender tous ces avantages et toutes ses variantes de réalisation.

5

EXEMPLES

DESCRIPTION DES FIGURES

- ▶ La figure 1 représente le profil de dissolution in vitro des microcapsules de metformine selon l'exemple 1, en % de metformine dissoute en fonction du temps en heures.
- ▶ La figure 2 représente le profil de dissolution in vitro des microparticules de glibenclamide préparé selon l'exemple 2, en % de glibenclamide dissous en fonction du temps en heures.
- ▶ La figure 3 représente le profil de dissolution in vitro de chacun des deux actifs (microcapsules de metformine : -◆---◆-) / (microparticules de glibenclamide : -*---*-), contenus dans les gélules préparées dans l'exemple 3, en % de principes actifs dissous en fonction du temps en heures.

20

EXEMPLE 1 : Préparation des microcapsules de metformine

260 g d'éthylcellulose, 28 g de polyvinylpyrrolidone, 28 g d'huile de ricin et 35 g de stéarate de magnésium sont dissous ou dispersés dans un mélange constitué de 2424 g d'acétone et 1616 g d'isopropanol. La suspension est pulvérisée sur 1000 g de cristaux de metformine/HCl, de diamètre moyen compris entre 200 et 500 µm dans un Spray coater Glatt GPCG3. Les conditions de pelliculage sont : température produit : 38-42°C, vitesse de pulvérisation : 40 g/min, pression d'atomisation : 3 bars.

Les microcapsules obtenues ont été testées dans un dissolutest de type II conforme à la Pharmacopée dans un milieu tampon KH_2PO_4 / NaOH à pH 6,8, maintenu à 37°C et agité à 100 tours/min.

Le profil de dissolution obtenu est le suivant :

35

TABLEAU 1

Temps (heure)	metformine dissoute (%)
2	41
4	70
8	90
12	96
16	98
20	99

Le profil de dissolution du produit préparé dans cet exemple est représenté figure 1 annexée.

5

EXEMPLE 2 : Préparation des microparticules de glibenclamide (principe actif B) à libération immédiate

10 312 g de polyéthylène glycol 4000, 78 g de polyvinylpyrrolidone et 43 g de glibenclamide micronisé sont dissous ou dispersés dans 2450 g d'eau. La suspension est pulvérisée sur 1300 g de microsphères de cellulose de diamètre moyen compris entre 200 et 500 μm dans un Spray coater Glatt GPCG3. Les conditions de pelliculage sont : température produit : 38-42°C, vitesse de pulvérisation : 16 g/min, pression d'atomisation : 5 bars.

15 Les microparticules obtenues ont été testées dans un dissolutest de type II conforme à la Pharmacopée dans un milieu tampon KH_2PO_4 / NaOH à pH 6.8, maintenu à 37°C et agité à 100 tours/min.

Le profil de dissolution obtenu est le suivant :

20 TABLEAU 2

Temps (heure)	Glibenclamide dissous (%)
0,25	95
0,5	96
1	97
2	98
5	99
12	100

Le profil de dissolution du produit préparé dans cet exemple est représenté figure 2 annexée. Ce profil est caractéristique d'une cinétique de libération

25 immédiate.

EXEMPLE 3 : Préparation de la forme finale gélule

Les microcapsules de metformine selon l'exemple 1 et les microparticules de glibenclamide selon l'exemple 2 sont mélangées dans le rapport 11,26 pour 1.

Le mélange est mis en gélules de telle sorte que chaque gélule contient 675,5 mg de microcapsules selon l'exemple 1 et 60 mg de microparticules selon l'exemple 2, ce qui représente respectivement 500 mg de Metformine, HCl et 1,5 mg de Glibenclamide.

Les gélules obtenues ont été testées dans un dissolutest de type II conforme à la Pharmacopée dans un milieu tampon KH_2PO_4 / NaOH à pH 6,8, maintenu à 37°C et agité à 100 tours/min.

Le profil de dissolution obtenu pour chacun des deux actifs est conforme à celui obtenu à partir des microcapsules à base de metformine et des microparticules à base de glibenclamide, prises séparément:

TABLEAU 3

Temps (heure)	Glibenclamide dissous (%)	Metformine dissoute (%)
2	98	40
4	99	71
8	100	92
12	100	97
16	99	100
20	100	101

Le profil de dissolution pour chacun des deux actifs contenus dans les gélules préparées dans cet exemple est représenté figure 3 annexée.

EXEMPLE 4

4.1

On réalise une étude pharmacocinétique comparant une forme galénique constituée par 1000 mg de metformine multimicroencapsulée selon l'exemple 1 et deux comprimés à 500 mg de metformine à libération immédiate, commercialisés sous la marque déposée GLUCOPHAGE® (BMS/LIPHA).

Les microcapsules de metformine de l'exemple 1 et les comprimés de GLUCOPHAGE® sont administrés le soir au repas, chez 12 volontaires sains.

Des échantillons de sang sont prélevés à 0, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 24, 36 heures après administration, pour analyse de la concentration plasmatique en metformine.

Les principaux paramètres pharmacocinétiques obtenus sont reportés ci-dessous.

TABLEAU 4

	C _{max} (ng/ml)	T _{max} (h)	AUC _{0-n} (ng.ml ⁻¹ .h)
microcapsules metformine exemple 1 1000 mg	996	7.33	9488
GLUCOPHAGE® 500 mg x 2	1229	3.75	10087

► T_{max} = temps correspondant au maximum de concentration plasmatique (C_{max}) en Metformine.

► AUC_{0-n} = aire sous le profil de concentration plasmatique entre les instants t=0 et 36 heures (biodisponibilité).

Il ressort de cette étude :

- o que les microcapsules de metformine de l'exemple 1 sont une forme pharmaceutique, dont le régime d'administration est d'une prise par jour;
- o et que le GLUCOPHAGE® 500 mg est une forme pharmaceutique, dont le régime d'administration est deux prises par jour.

En outre, l'étude ci-dessus montre, comme cela est confirmé par l'ouvrage "Physician's Desk Reference" - 55th edition 2001 - Ed Medical Economics Company - pages 831 to 835, que le GLUCOPHAGE® est forme comprimé administrable deux fois par jour.

4.2 : Glibenclamide

L'ouvrage de référence "Physician's Desk Reference" - 54th edition 2000 - Ed Medical Economics Company - , enseigne à la page 2457 / Fig. a), que la forme galénique de comprimés à libération immédiate de glibenclamide micronisé, dosés à 3 mg et commercialisés sous la marque déposée GLYNASE PRESTAB®, est caractérisée par un régime d'administration d'une prise par jour.

10 4.3 : Gélules metformine/glibenclamide de l'exemple 3

On retrouve sur la figure 3, le même profil de libération in vitro pour la metformine que dans l'exemple 1 (Fig.1) correspondant aux seules microcapsules de metformine.

15 Les microcapsules de metformine de l'exemple 1 sont une forme pharmaceutique, dont le régime d'administration est d'une prise par jour (couverture thérapeutique sur 24 H).
Par conséquent, dans les gélules metformine/glibenclamide de l'exemple 3, les microcapsules de metformine assurent une couverture thérapeutique sur
20 24 H.

On retrouve sur la figure 3, le même profil de libération in vitro pour le glibenclamide, que dans l'exemple 2 (Fig.2) correspondant aux seules microparticules de glibenclamide.

25 Les gélules de l'exemple 3 présentent donc les profils in vitro adéquats pour une forme à libération prolongée, assurant une couverture thérapeutique sur 24 H, pour la metformine et le glibenclamide.

30

REVENDICATIONS

1- Forme pharmaceutique orale associant :

5 ➤ un principe actif A constitué par un biguanide, de préférence la metformine,

➤ et au moins un autre principe actif B différent de A et choisi parmi les antidiabétiques, de préférence les antihyperglycémiques, dont le régime d'administration est d'une ou plusieurs prises par jour,

10 caractérisée :

❖ en ce qu'elle comporte :

- une pluralité de capsules constituées chacune par un cœur à base de metformine A et par une pellicule d'enrobage appliquée sur le cœur et permettant la libération prolongée 15 in vivo de la metformine A ;
- et éventuellement dans le cas où le régime d'administration du principe actif B est égal à plusieurs prises par jour, une pluralité de capsules constituées chacune par un cœur à base de principe actif B et par une pellicule d'enrobage appliquée sur le cœur et permettant la libération prolongée 20 in vivo du principe actif B ;
- ❖ et en ce que les capsules à base de A et les éventuelles capsules à base de B, sont conçues de telle sorte que le régime d'administration de la forme galénique considérée soit d'une prise 25 par jour.

2- Forme pharmaceutique orale selon la revendication 1, caractérisée en ce que les capsules ont une granulométrie comprise entre 50 et 1000 μm , de préférence entre 100 et 750 μm , et, plus préférentiellement 30 encore, entre 200 et 500 μm .

3- Forme pharmaceutique orale selon la revendication 1, caractérisée en ce que les capsules ont une granulométrie supérieure à 1 mm, de préférence comprise entre 1 mm et 10 mm, et, plus préférentiellement 35 encore, entre 1 mm et 5 mm.

4- Forme pharmaceutique orale selon la revendication 1, caractérisée en ce que la composition de la pellicule d'enrobage des capsules est la suivante :

- 1) - au moins un polymère filmogène (P1) insoluble dans les liquides du tractus, présent à raison de 50 à 90, de préférence 50 à 80 % en poids sur sec par rapport à la masse totale de la composition d'enrobage et constitué par au moins un dérivé non hydrosoluble de la cellulose, à savoir l'éthylcellulose et/ou l'acétate de cellulose ;
- 2) - au moins un polymère azoté (P2) présent à raison de 2 à 25, de préférence 5 à 15 % en poids sur sec par rapport à la masse totale de la composition d'enrobage et constitué par au moins un polyacrylamide et/ou un poly-N-vinylamide et/ou un poly-N-vinyl-lactame, à savoir le polyacrylamide et/ou la polyvinylpyrrolidone ;
- 3) - au moins un plastifiant présent à raison de 2 à 20, de préférence de 4 à 15 % en poids sur sec par rapport à la masse totale de la composition d'enrobage et constitué par au moins l'un des composés suivants : les esters du glycérol, les phtalates, les citrates, les sébaçates, les esters de l'alcool cétylique, l'huile de ricin, l'acide salicylique et la cutine ;
- 4) - et éventuellement au moins un agent tensioactif et/ou lubrifiant, présent à raison de 2 à 20, de préférence de 4 à 15 % en poids sur sec par rapport à la masse totale de la composition d'enrobage et choisi parmi les tensioactifs anioniques, à savoir les sels alcalins ou alcalinoterreux des acides gras, l'acide stéarique et/ou oléique étant préférés, et/ou parmi les tensioactifs non ioniques, à savoir les esters de sorbitan polyoxyéthylénés et/ou les dérivés de l'huile de ricin polyoxyéthylénés, et/ou parmi les agents lubrifiants comme les stéarates de calcium, de magnésium, d'aluminium ou de zinc, ou comme le stéaryl fumarate de sodium et/ou le bétéonate de glycérol; ledit agent pouvant comprendre un seul ou un mélange des susdits produits.

30 5- Forme pharmaceutique orale selon la revendication 1, caractérisée en ce que la pellicule d'enrobage des capsules comporte un ou plusieurs produits sélectionnés dans le groupe comprenant:

- les macromolécules filmogènes, de préférence choisies dans le groupe comprenant : éthers de cellulose, éthers / esters de cellulose, esters de cellulose, diesters de cellulose, triesters de cellulose, acylate de cellulose, diacylate de cellulose, triacylate de cellulose, diacétate et

triacétate de cellulose, acétate propionate de cellulose, acétate butyrate de cellulose, poly-méthacrylates, cires, copolymères d'acétate de vinyle ;

5 l'éthylcellulose, l'Eudragit® RS, l'Eudragit® RL, l'acétate de cellulose étant particulièrement préférés ;

- les plastifiants, de préférence choisis parmi la liste non exhaustive suivante : acétyl tributyl citrate, acétyl triéthyl citrate, glycérides acétylés, huile de ricin, dibutylphthalate, diethylphthalate, diethylsebacate, dibutylsebacate, diméthylphthalate, glycérol, glycérol monostéarate, glycéryl triacétate, polyéthylène glycol, copolymères polyoxyéthylène/polyoxypropylène, propylène glycol, tributyl citrate, triéthylcitrate, adipate, azelate, enzoate, citrate, esters d'acide citrique, triacétin, huiles végétales, glycérin sorbitol, diethyloxalate, diethylmalate, diethylfumarate, dibutylsuccinate, diethylmalonate, dioctylphthalate, glyceroltributylate ;

10 15 - et éventuellement d'autres excipients sélectionnés parmi les charges solubles ou insolubles (talc, sels minéraux, sucres, polyvinylpyrrolidone, polyéthylène glycol...), les lubrifiants, les colorants ou les pigments.

20 6- Forme pharmaceutique orale selon la revendication 4, caractérisée en ce que l'enrobage des capsules à base de A et des éventuelles capsules à base de B, a la composition suivante :

25 -1- Ethylcellulose
-2- Polyvinylpyrrolidone
-3- Huile de ricin
-4- Stéarate de magnésium.

30 7- Forme pharmaceutique orale selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisée en ce que le (ou les) principe(s) actif(s) B est (sont) choisi(s) à titre non limitatif dans le groupe de familles d'agents antihyperglycémiants comprenant :

35 • LES SULFONYLURÉES :
le glibenclamide, le nateglinide, le glimepiride, le glipizide, le gliclazide, le tolbutamide, le tolazamide, la gliquidone et le chlorpropamide étant plus spécifiquement retenus ;

• LES THIAZOLIDINEDIONES ;

le maléate de rosiglitazone, la troglitazone (US-A-4 572 912), le zorglitazone, l'englitazone, la darglitazone, le produit MITSUBISHI MCC-555, le produit GLAXO-WELCOME GL-262570 et l'hydrochlorure de pioglitazone étant plus spécifiquement retenus :

- 5 • LES INHIBITEURS D' α -GLUCOSIDASE ;
l'acarbose ou le miglitol ;
- LES METIGLINIDES ;
le repaglinide ;
- LES INSULINES ;
- 10 • ET LEURS ASSOCIATIONS.

8- Forme pharmaceutique orale selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisée en ce qu'elle se présente sous forme d'une unité galénique de masse et de volume adaptés pour permettre à chaque 15 administration orale journalière, l'absorption des doses respectives d_A et d_B quotidiennes requises en principes actifs A et B.

9- Forme pharmaceutique orale selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisée en ce qu'elle est constituée par un 20 comprimé, une gélule ou de la poudre.

10- Forme pharmaceutique orale selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisée en ce que :

- 25 • quand B = glibenclamide :
les doses quotidiennes requises pour A et B,
respectivement d_A et d_B sont telles que :
 $250 \text{ mg} \leq d_A \leq 2000 \text{ mg}$
 $1,25 \text{ mg} \leq d_B \leq 20 \text{ mg}$

- 30 • quand B = hydrochlorure de pioglitazone :
les doses quotidiennes requises pour A et B,
respectivement d_A et d_B sont telles que :
 $250 \text{ mg} \leq d_A \leq 2000 \text{ mg}$
 $10 \text{ mg} \leq d_B \leq 45 \text{ mg}$

- quand B = maléate de rosiglitazone
les doses quotidiennes requises pour A et B,
respectivement d_A et d_B sont telles que :
 $250 \text{ mg} \leq d_A \leq 2000 \text{ mg}$
5 $1 \text{ mg} \leq d_B \leq 20 \text{ mg}$
- quand B = nateglinide
les doses quotidiennes requises pour A et B,
respectivement d_A et d_B sont telles que :
10 $250 \text{ mg} \leq d_A \leq 2000 \text{ mg}$
 $100 \text{ mg} \leq d_B \leq 500 \text{ mg}$
- quand B = glipizide
les doses quotidiennes requises pour A et B,
respectivement d_A et d_B sont telles que :
15 $250 \text{ mg} \leq d_A \leq 2000 \text{ mg}$
 $2,5 \text{ mg} \leq d_B \leq 40 \text{ mg}$
- quand B = glimepiride
les doses quotidiennes requises pour A et B,
respectivement d_A et d_B sont telles que :
20 $250 \text{ mg} \leq d_A \leq 2000 \text{ mg}$
 $1 \text{ mg} \leq d_B \leq 8 \text{ mg.}$

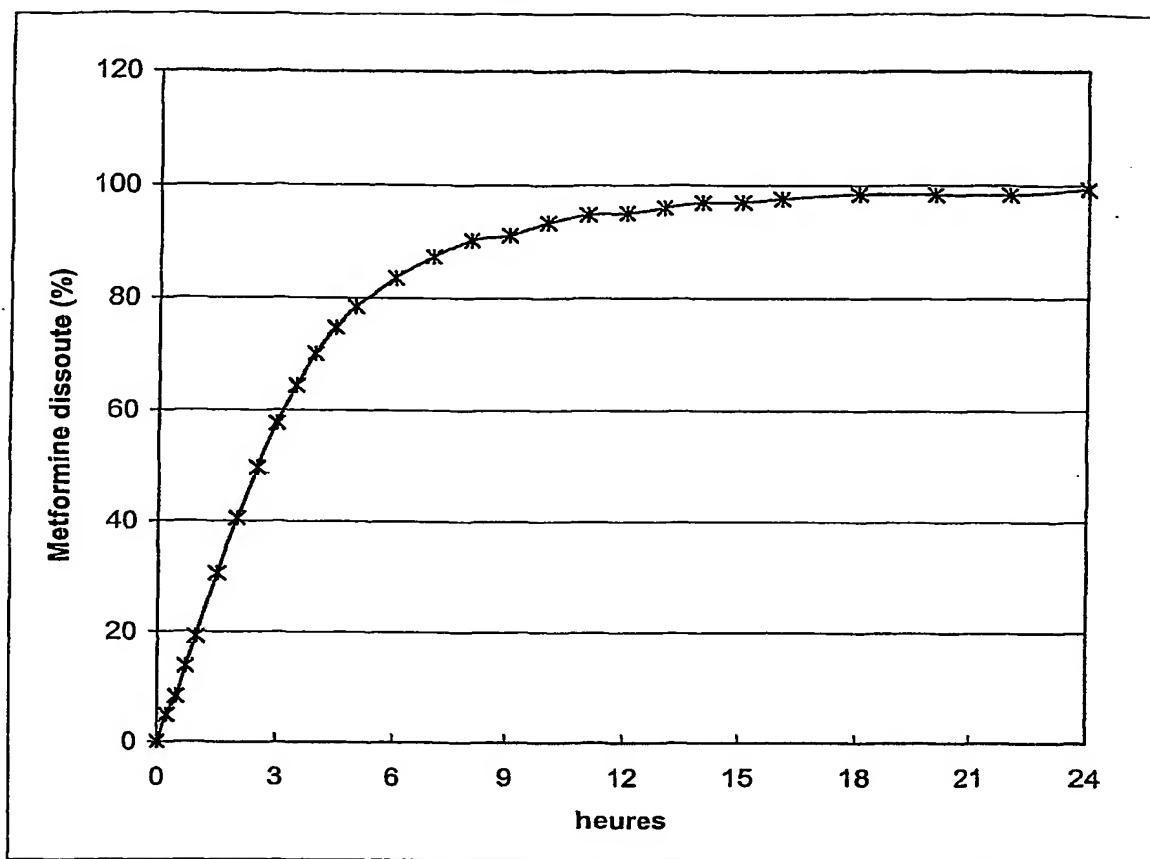


Fig.1

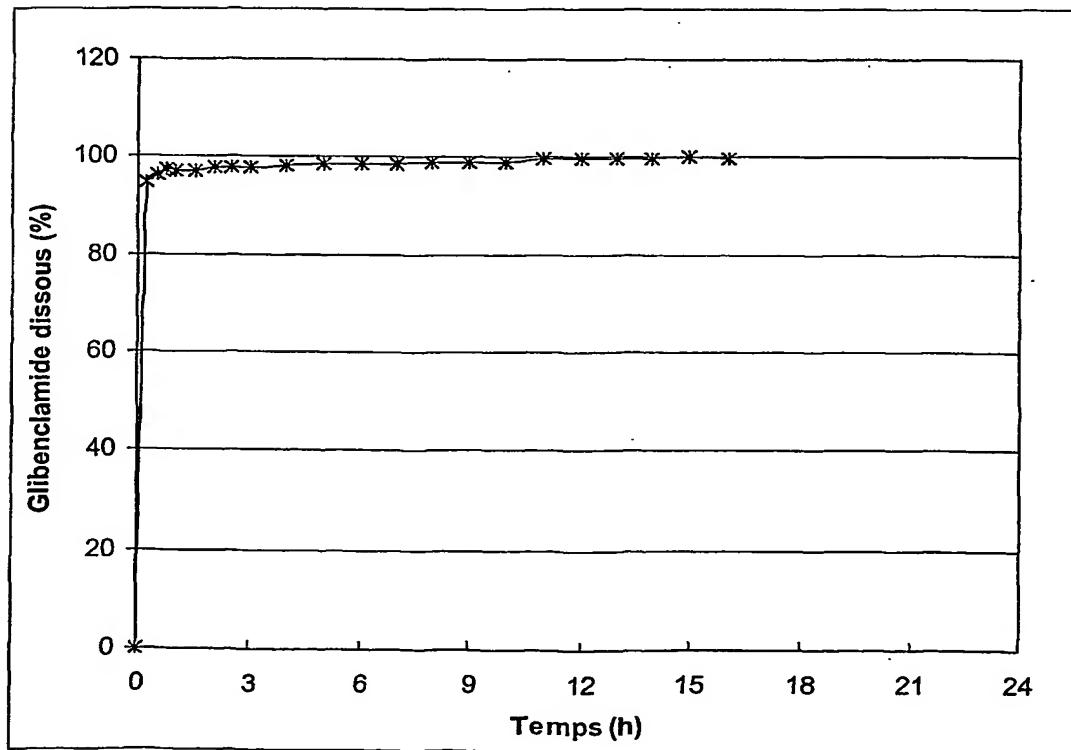


Fig.2

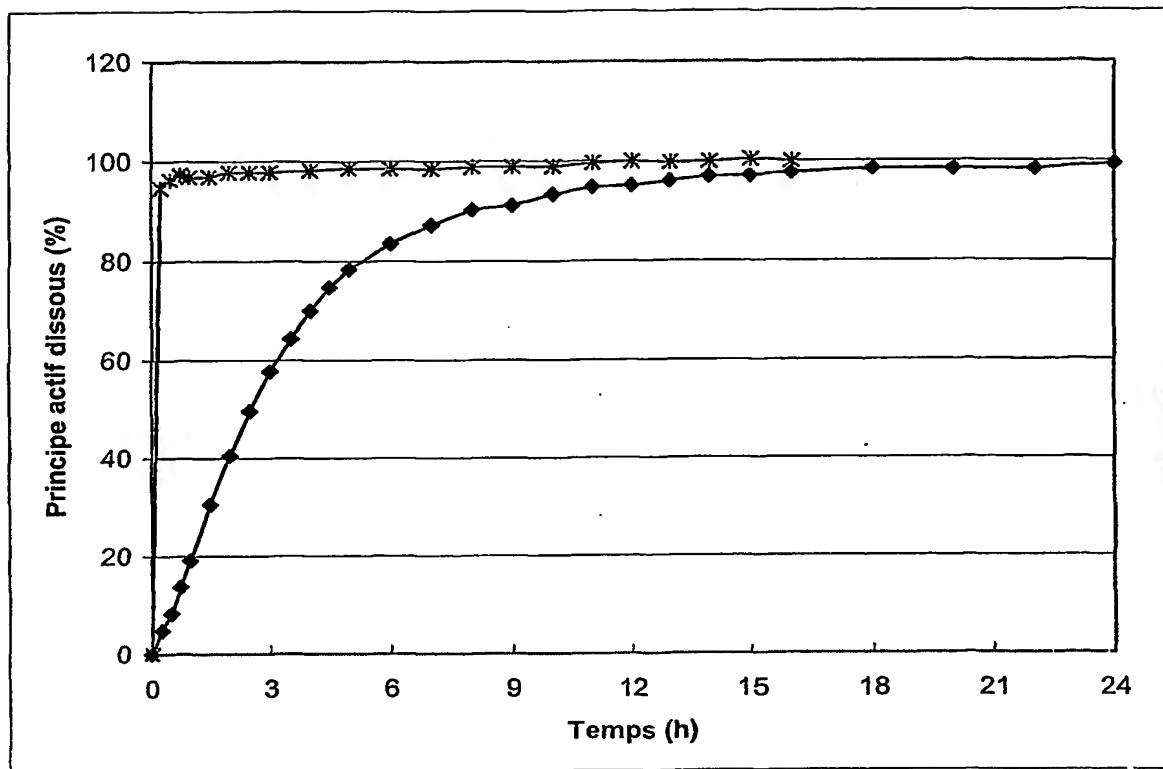


Fig.3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 02/01745

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 7 A61K31/64 A61K9/50

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHEDMinimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
 IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 97 17975 A (ISTITUTO GENTILI S.P.A., IT) 22 May 1997 (1997-05-22) claims examples page 18, line 22 -page 19, line 21	1-10
Y	US 6 099 862 A (C.-M. CHEN ET AL.) 8 August 2000 (2000-08-08) claims examples column 3, line 14 -column 4, line 52	1-10
Y	WO 01 32157 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB CO., U.S.A.) 10 May 2001 (2001-05-10) claims 1,8-10,17,26,35 examples 1-3 page 18, line 3 -page 20, line 21	1-10

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the International filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed Invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed Invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17 September 2002

Date of mailing of the international search report

24/09/2002

Name and mailing address of the ISA
 European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Scarpioni, U

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR 02/01745

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 01 32158 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB CO., U.S.A.) 10 May 2001 (2001-05-10) claims 1,5,9-11,13,21,30,32,36,42-46,50,51,58 examples 1,2 page 19, line 15 - line 29 page 22, line 14 -page 23, line 10 -----	1-10
Y	WO 00 40233 A (HEXAL AG, DE) 13 July 2000 (2000-07-13) claims -----	1-10
A	EP 0 974 356 A (LIPHA, FR) 26 January 2000 (2000-01-26) cited in the application claims examples -----	1-10
A	WO 01 21159 A (NOVARTIS) 29 March 2001 (2001-03-29) claims examples -----	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

National Application No

R 02/01745

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 9717975	A 22-05-1997	IT AU BR CA DE WO EP ES US US	MI1952337 A1 7566896 A 9611448 A 2237571 A1 869796 T1 9717975 A1 0869796 A1 2150889 T1 5922769 A RE37330 E1	14-05-1997 05-06-1997 23-03-1999 22-05-1997 19-04-2001 22-05-1997 14-10-1998 16-12-2000 13-07-1999 14-08-2001
US 6099862	A 08-08-2000	AU US	749550 B2 6284275 B1	27-06-2002 04-09-2001
WO 0132157	A 10-05-2001	AU AU EP NO NO WO WO	1082601 A 8022900 A 1229918 A2 20022086 A 20022087 A 0132157 A2 0132158 A2	14-05-2001 14-05-2001 14-08-2002 24-06-2002 24-06-2002 10-05-2001 10-05-2001
WO 0132158	A 10-05-2001	AU AU EP NO NO WO WO	1082601 A 8022900 A 1229918 A2 20022086 A 20022087 A 0132157 A2 0132158 A2	14-05-2001 14-05-2001 14-08-2002 24-06-2002 24-06-2002 10-05-2001 10-05-2001
WO 0040233	A 13-07-2000	DE AU WO EP	19860698 A1 1982400 A 0040233 A1 1140057 A1	06-07-2000 24-07-2000 13-07-2000 10-10-2001
EP 974356	A 26-01-2000	EP AU BR CA CN WO EP JP US	0974356 A1 5417999 A 9906600 A 2303537 A1 1275082 T 0003742 A2 1011684 A2 2002520371 T 6303146 B1	26-01-2000 07-02-2000 18-07-2000 27-01-2000 29-11-2000 27-01-2000 28-06-2000 09-07-2002 16-10-2001
WO 0121159	A 29-03-2001	AU BE BR CZ WO EP FI FR NO IT	7904400 A 1013726 A5 0014525 A 20011723 A3 0121159 A2 1212077 A2 20010683 A 2798592 A1 20021197 A MI20002019 A1	24-04-2001 02-07-2002 11-06-2002 15-08-2001 29-03-2001 12-06-2002 02-04-2001 23-03-2001 16-05-2002 15-03-2002

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Document Internationale No

PCT/FR 02/01745

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 7 A61K31/64 A61K9/50

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	WO 97 17975 A (ISTITUTO GENTILI S.P.A., IT) 22 mai 1997 (1997-05-22) revendications exemples page 18, ligne 22 -page 19, ligne 21 ---	1-10
Y	US 6 099 862 A (C.-M. CHEN ET AL.) 8 août 2000 (2000-08-08) revendications exemples colonne 3, ligne 14 -colonne 4, ligne 52 ---	1-10
Y	WO 01 32157 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB CO., U.S.A.) 10 mai 2001 (2001-05-10) revendications 1,8-10,17,26,35 exemples 1-3 page 18, ligne 3 -page 20, ligne 21 ---	1-10 -/-

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- "&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

17 septembre 2002

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

24/09/2002

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Scarpioni, U

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Internationale No
PCT/FR 02/01745

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	WO 01 32158 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB CO., U.S.A.) 10 mai 2001 (2001-05-10) revendications 1, 5, 9-11, 13, 21, 30, 32, 36, 42-46, 50, 51, 58 exemples 1, 2 page 19, ligne 15 - ligne 29 page 22, ligne 14 -page 23, ligne 10 ---	1-10
Y	WO 00 40233 A (HEXAL AG, DE) 13 juillet 2000 (2000-07-13) revendications ---	1-10
A	EP 0 974 356 A (LIPHA, FR) 26 janvier 2000 (2000-01-26) cité dans la demande revendications exemples ---	1-10
A	WO 01 21159 A (NOVARTIS) 29 mars 2001 (2001-03-29) revendications exemples ---	1-10

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

D de Internationale No
PCT/FR 02/01745

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)		Date de publication
WO 9717975	A	22-05-1997	IT	MI952337 A1	14-05-1997
			AU	7566896 A	05-06-1997
			BR	9611448 A	23-03-1999
			CA	2237571 A1	22-05-1997
			DE	869796 T1	19-04-2001
			WO	9717975 A1	22-05-1997
			EP	0869796 A1	14-10-1998
			ES	2150889 T1	16-12-2000
			US	5922769 A	13-07-1999
			US	RE37330 E1	14-08-2001
US 6099862	A	08-08-2000	AU	749550 B2	27-06-2002
			US	6284275 B1	04-09-2001
WO 0132157	A	10-05-2001	AU	1082601 A	14-05-2001
			AU	8022900 A	14-05-2001
			EP	1229918 A2	14-08-2002
			NO	20022086 A	24-06-2002
			NO	20022087 A	24-06-2002
			WO	0132157 A2	10-05-2001
			WO	0132158 A2	10-05-2001
WO 0132158	A	10-05-2001	AU	1082601 A	14-05-2001
			AU	8022900 A	14-05-2001
			EP	1229918 A2	14-08-2002
			NO	20022086 A	24-06-2002
			NO	20022087 A	24-06-2002
			WO	0132157 A2	10-05-2001
			WO	0132158 A2	10-05-2001
WO 0040233	A	13-07-2000	DE	19860698 A1	06-07-2000
			AU	1982400 A	24-07-2000
			WO	0040233 A1	13-07-2000
			EP	1140057 A1	10-10-2001
EP 974356	A	26-01-2000	EP	0974356 A1	26-01-2000
			AU	5417999 A	07-02-2000
			BR	9906600 A	18-07-2000
			CA	2303537 A1	27-01-2000
			CN	1275082 T	29-11-2000
			WO	0003742 A2	27-01-2000
			EP	1011684 A2	28-06-2000
			JP	2002520371 T	09-07-2002
			US	6303146 B1	16-10-2001
WO 0121159	A	29-03-2001	AU	7904400 A	24-04-2001
			BE	1013726 A5	02-07-2002
			BR	0014525 A	11-06-2002
			CZ	20011723 A3	15-08-2001
			WO	0121159 A2	29-03-2001
			EP	1212077 A2	12-06-2002
			FI	20010683 A	02-04-2001
			FR	2798592 A1	23-03-2001
			NO	20021197 A	16-05-2002
			IT	MI20002019 A1	15-03-2002